Berry综合征: 一种罕见的心脏畸形及其心脏外合并症

李静雅¹, 杨娅², 段晓岷³, 金兰中¹, 郑淋¹, 张鑫¹, 卫海燕¹, 孙妍¹, 张晓琳¹, 李培¹, 杨娇¹, 马宁^{1*}, 王芳韵^{1*}

1. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院心脏超声科, 北京 100045;

2. 首都医科大学附属北京安贞医院并心血管病学研究所, 心脏超声科, 北京 100045;

3. 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院影像中心, 北京 100045

* 联系人, E-mail: echo_mn@163.com; wfy1026@sina.com

收稿日期: 2018-05-01; 接受日期: 2018-05-15; 网络版发表日期: 2018-09-05

摘要 Berry综合征是一种组合的先天性心脏畸形. 经胸超声心动图是评价这种少见心内畸形的重要影像技术. 本研究回顾了12例Berry综合征的病历资料, 均由超声心动图首诊, 并经心脏CT及手术证实. 不常见的临床表现, 超声心动图表现, 心脏外合并症表现均进行了报道, 其中心脏外表现包括先天性肺气肿和尿道下裂.

关键词 Berry综合征, 超声心动图, 先天性心脏病, 主-肺动脉窗

Berry综合征是一种少见的心脏组合畸形, 包括以下4个特征性表现: 主-肺动脉窗, 右肺动脉异常起源于主动脉, 主动脉弓发育不良(缩窄或离断)和室间隔完整. 1982年, 该病第一次由Berry等人^[1]描述, 他指出该疾病在先天性心脏病中的发病率为0.046%. 截止目前, 见诸报道的病例总数不超过60例^[2]. 如果延误诊断, Berry综合征就是致命的, 手术治疗是提供最好预后的唯一手段.

随着超声技术的发展, 经胸超声心动图作为一个非侵入性的检查手段常规用于先天性心脏病的诊断, 它可以提供有关心脏的重要的解剖、功能和血流动力方面的信息. 尽管超声心动图是重要的心脏检查技术, 并可以检出少见畸形, 但对Berry综合征特征检出的敏

感性仍未知. 本研究分析了这组Berry综合征患者的超声心动图特点. 研究的目的在于明确超声心动图能否成为安全无创的首诊检查方法.

1 材料与方法

1.1 临床数据收集

本研究回顾了2007~2016年在北京儿童医院与北京安贞医院就诊的Berry综合征患者的临床资料. 本研究也通过了伦理委员会的审查. 患者的纳入标准是超声心动图资料全面, 并与其他影像学及手术资料相对照. 所有临床资料及基因学检查结果均纳入罕见病数据库<http://www.pediascape.org/eram>. 所有患者临床表

引用格式: 李静雅, 杨娅, 段晓岷, 等. Berry综合征: 一种罕见的心脏畸形及其心脏外合并症. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 995–1000, doi: [10.1360/N052018-00095](https://doi.org/10.1360/N052018-00095)

英文版见: Li J, Yang Y, Duan X, et al. Berry syndrome: a rare cardiac malformation with extra-cardiac findings. Sci China Life Sci, 2017, 60: 772–774, <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9086-7>

表 1 患者基本信息及临床表现^{a)}

患者编号	性别	年龄	临床表现	确诊方法	合并症
1	女	17天	紫绀、呼吸衰竭	CTA	无
2	男	55天	紫绀、杂音	CTA	无
3	男	61天	紫绀、杂音	CTA	无
4	男	68天	紫绀、呼吸困难	CTA, 手术	无
5	女	83天	呼吸困难	CTA, 手术	无
6	女	7个月	呼吸困难	CTA, 手术	无
7	男	8个月	杂音	CTA	无
8	男	1岁9个月	紫绀、呼吸衰竭	CTA	无
9	女	4岁	呼吸困难、心力衰竭	CTA, 手术	尿道下裂
10	男	6岁10个月	杂音	CTA	先天性肺大疱
11	男	14岁	杂音	CTA	无
12	女	28岁	杂音	CTA	无

a) CTA: 心脏增强CT

现汇总见表1。

1.2 超声心动图检查策略

每例患者的超声心动图均由iE33超声诊断仪采集(Philips Medical Systems, 美国)并配有频率分别为3~8和1~5 MHz的探头两把。对心脏的评价包括二维超声心动图和彩色多普勒技术, 在所有常规切面上进行采集, 包括胸骨旁左室长轴切面、胸骨旁短轴切面、心尖四腔心切面、胸骨上窝切面及剑突下切面。在胸骨旁短轴切面可以观察到主-肺动脉窗, 左侧、右侧肺动脉与主动脉和肺动脉的延续情况。在该切面上进行缺损的测量一般是从瓣上的断端测量到分支处的断端。主-肺动脉窗的分型依据Mori等人^[3]和Berry等人^[1]的病理发现, I型缺损位于紧邻肺动脉窦部, II型缺损位于较远部位, 也靠近升主动脉的头侧, III型缺损是累及近段和远段的较大的缺损。在胸骨上窝切面, 二维超声心动图可了解主动脉弓的延续性。主动脉弓离断依据Celoria-Patton分型。未闭的动脉导管可以在胸骨旁高位短轴切面探查到。彩色多普勒技术用于提示两支大动脉的相互关系和了解缺损部位的分流方向。图像均由有5年以上工作经验的超声影像科医师采集。

1.3 心脏CT检查策略

所有病人的CT图像均由64排多层螺旋CT采集

(GE Discovery CT750 HD Systems, 美国)。扫描的策略为探测器准直为40 mm, 门架旋转时间在0.35~0.4 s, 管电压为80 kVp。非离子造影剂通过双头注射器注入。扫描时间总长为3~5 s。所有的图像均被传送到脱机工作站(GE AW02, 美国)进行后处理。

1.4 手术技术

4例患者给予的手术矫治。在3例患者中, 手术方式为对缺损进行主动脉内补片修补, 并将右肺动脉隔至主肺动脉侧。在另1例患者中, 右肺动脉从根部切断, 并重建于主肺动脉的右侧壁, 同时关闭缺损和主动脉上的缺口。随后再对主动脉弓进行重建, 首先将降主动脉充分游离以减少主动脉弓与降主动脉连接时的张力。最后将动脉导管分离并结扎。

2 结果与讨论

2.1 结果

12例患者均通过超声心动图最先诊断为Berry综合征, 且所有患者的诊断均应用心脏CT证实, 其中的4例实施了手术。患者的人口学与临床特征总结见表1。患者年龄在17天~28岁, 其中4例患者的年龄大于3岁。所有具有此种复杂畸形的病例一般状况较差。临床表现包括紫绀、呼吸困难、心脏杂音、急性呼吸窘迫综合征和心力衰竭。体格检查可发现心动过速、呼吸过

快、双下肢低血压、嘴唇紫绀、心脏杂音和血氧饱和度降低。除此以外,本课题组也发现了心脏外的畸形表现,其中一4岁女童因呼吸窘迫就诊,后确诊为先天性肺大疱,另一6岁男童有尿道下裂并实施手术治疗。

(1) Berry综合征二维超声心动图特征。超声心动图特征包括有直接征象和血流动力学表现。在这12例患者中观察到的直接征象包括(图1):在胸骨旁左室长轴切面可见右肺动脉起自升主动脉后壁;胸骨旁大动脉短轴切面可见主-肺动脉窗并可在此切面上对缺损进行测量,也可通过缺损位置对主-肺动脉窗进行分型,在这一切面上可见右肺动脉起自升主动脉,左肺动脉起自主肺动脉,这一表现即为Berry综合征的典型征象“蝴蝶征”;在胸骨上窝切面,可探查到大动脉离断(A型、B型)或缩窄;胸骨旁高位切面可见未闭的动脉导管;在心尖四腔心切面可见完整的室间隔。CT的图像同样可以显示右肺动脉起源异常和主-肺动脉窗。所有超声心动图测量数据均总结于表2。

(2) Berry综合征的血流动力学征象。同样地,复杂的血流动力学变化可以被彩色多普勒超声手段检出。首先,肺动脉内血流显著增加。彩色多普勒可以探查到不同水平的左向右分流。主-肺动脉窗导致肺动脉主干及左肺动脉血流量增加,而右肺动脉起自升主动脉并靠近缺损部位,同样也引起血流量的增加。因此,患者多早期即出现肺小血管性的肺动脉高压,导致小血管结构重塑和不可逆的肺动脉高压发生。肺动脉高压的评价依据缺损部位的分流方向,本研究中大部分病人缺损处的分流方向为右向左分流或双向分流,这一表现提示肺动脉高压是Berry综合征的常见合并症。在胚胎期通过主-肺动脉窗缺损处的分流和异常起源的右肺动脉的引流,导致主动脉弓部血流的减少,导致主动脉发育不良,此时未闭的动脉导管成为患者生后一个重要的向下肢供血的通道。

(3) 手术结果。4例实施手术的患者,其中3例予主动脉内补片修补,另1例予右肺动脉重建。术后1例患者死亡,余者术后随访2~3年时仍存活。

2.2 讨论

1982年, Berry综合征被首次报道,这4个相关的心脏畸形具有共同的胚胎学基础。在胚胎发育的第5~8周,共同动脉干远端间隔分隔失败,形成了主-肺动脉远端间隔缺损。同时由第6对主动脉弓连接形成的肺动

脉分叉部骑跨于缺损之上,或第6对主动脉弓连接失败,使右肺动脉与升主动脉相连,均形成右肺动脉异常起源于升主动脉。主-肺动脉远端间隔缺损分流了部分向主动脉弓部供血的血流量,又由于完整的室间隔限制向主动脉弓部供血的其他来源,使主动脉弓部的血供减少,发生“废用性”发育不良^[1]。目前已有不超过60个病例被报道,而其中的大部分病例是婴儿。临床医师应在新生儿阶段对该病明确诊断并拟定治疗方案,甚至进行产前诊断,为的是能够生后急性呼吸窘迫综合征和心力衰竭的发生,从而改善患者预后^[4-6]。本研究中的病例是非常有特点的,其中有3例在没有进行手术的情况下获得了较长时间的生存。

这组心脏畸形的病因并不明确,由于全球范围内的病例数仍较少。部分征象显示该病可能与基因有关。有研究者报道Berry综合征合并13号染色体三体畸形^[7]。以往报道中提到Berry综合征患者存在心外血管合并畸形,合并冠状动脉异常起源肺动脉患者1例,合并右锁骨下动脉异常起源于降主动脉患者1例^[8,9]。心脏外的畸形表现还包括肢体畸形和全内脏反位^[10,11]。本研究中2例患者均因心血管系统外合并症就诊,分别为先天性肺大疱和尿道下裂。遗憾的是未能对本组患者进行基因学检查。但结合心内、心外畸形表现,有研究者指出Berry综合征很可能是基因异常导致的疾病。Jayaram等人^[9]就在1例患者中检测到了位于9p24.2染色体上102 kb的基因缺失。但是研究者也并未对该基因片段的表型进行验证,所以仍然无法确定病因是否为该片段的缺失导致。成功的手术矫治可以令患儿达到远期生存的目的,手术随访的过程中不仅需要关注手术治疗效果,还应该注意患儿在成长过程中有无心外合并畸形的发生。

超声心动图是Berry综合征的首诊方法,心脏CT和MRI可用于补充必要的信息。超声心动图有一系列常规切面及重要的直接征象,其中最重要的是“蝴蝶征”,在胸骨旁大动脉短轴切面可探查Berry综合征的典型征象“蝴蝶征”,即主动脉、肺动脉同时显示时,可清晰显示左肺动脉与主肺动脉相延续,右肺动脉与升主动脉相延续,主-肺动脉窗位于主动脉与肺动脉之间。蝴蝶征也可以在心脏CT上被观察到。II型的主-肺动脉窗是所有患者具有的共同特点。除此以外胸骨上窝切面可探查到大动脉弓缩窄或主动脉弓部延续中断,以往的研究中离断A型和主动脉缩窄较常见,而离断B

图1 Berry综合征的特征性改变

A和B: 胸骨上窝切面显示主动脉弓离断A型和B型; C: 胸骨旁短轴切面显示“蝴蝶征”; D: 未闭的动脉导管; E: 心尖四腔心切面显示室间隔完整; F: 心脏CT也可显示“蝴蝶征”

型相对少见^[12]。本研究中离断B型被检出。

经胸超声心动图可以检出Berry综合征患者血流动力学改变。由于患者肺循环血量显著增加, 肺动脉高压形成也较早。对肺动脉高压的评价可以通过主-肺动脉窗处血流分流方向来判断。本组患者中5例患者为右向左分流, 4例患者为双向分流。应用超声心动图对肺动脉高压水平进行初步判断。对于存在主动脉弓离断的患者来说, 未闭的动脉导管是向降主动脉供血的重

要通路。在出生后动脉导管自然闭合或者导管内径较细有闭合趋势者预后差, 一旦得到确诊均应予前列腺素E2保持动脉导管的开放, 以等待手术时机^[13]。另结合本研究中存活至学龄期患者的超声心动图探查到粗大动脉导管或丰富的侧枝血管, 提示对下肢提供了相对充足的血流。在以往的文献中, 也曾报道一12岁男性患儿因粗大未闭导管存活至学龄期^[14]。因此Berry综合征也为动脉导管依赖型的先天性心脏病, 故应用超

表 2 患者超声心动图数据^{a)}

患者编号	APW直径(mm)	APW类型	弓发育不良类型	PDA直径(mm)	APW分流方向	其他
1	11.5	II	COA	3.4~3.8	右向左	ASD
2	12.5	II	IAA-A	2.2	右向左	PFO
3	16	II	IAA-B	2.5	左向右	PFO
4	10.5	II	IAA-A	6	右向左	PFO
5	13	II	IAA-A	3	双向	—
6	20.9	II	IAA-B	10	左向右	ASD
7	15	II	IAA-A	7~8.2	左向右	—
8	15.5	II	IAA-A	6~7	右向左	—
9	20.5	II	COA	4.8	双向	—
10	18	II	IAA-A	8~12	双向	—
11	33	II	IAA-A	侧枝血管	双向	—
12	39	III	IAA-B	15	右向左	PFO

a) APW: 主-肺动脉窗; COA: 主动脉弓缩窄; IAA: 主动脉弓离断; PDA: 动脉导管未闭; ASD: 房间隔缺损; PFO: 卵圆孔未闭

声心动图测量出的动脉导管内径、主动脉缩窄的严重程度和侧枝血管情况是判断患儿预后的重要信息。

尽管心脏CT和MRI对大血管的显示有明显优势^[15,16],但是这两项检查的劣势在于放射性损害、价格昂贵,并且无法评价血流动力学改变。超声心动图的优势则在于安全,可评价血流动力学,简便易行。就本课题组的经验而言,大部分患者通过超声心动图均可以提供足够的诊断信息,包括手术所需的解剖和血流动力学信息。在本组12例患者中,超声心动

图均作出明确诊断。其中4例早期诊断并予手术治疗。这4例患者中,主动脉内补片修补术式采用较多,这一术式可用于II型主-肺动脉窗并不易引起主动脉瓣上狭窄^[2,15]。

总之,超声心动图对Berry综合征可以做出快速且明确的诊断,较之心脏CT更为安全无危害。且超声心动图能同时评估患者的结构和血流动力学情况,为手术治疗提供有用信息。对于存在心脏外畸形的患者,除手术外还应注意基因学的评价。

参考文献

1 Berry T E, Bharati S, Muster A J, et al. Distal aortopulmonary septal defect, aortic origin of the right pulmonary artery, intact ventricular septum, patent ductus arteriosus and hypoplasia of the aortic isthmus: a newly recognized syndrome. *Am J Cardiol*, 1982, 49: 108–116

2 Hu R, Zhang W, Liu X, et al. Current outcomes of one-stage surgical correction for Berry syndrome. *J Thoracic Cardiovasc Surgery*, 2017, 153: 1139–1147

3 Mori K, Ando M, Takao A, et al. Distal type of aortopulmonary window. Report of 4 cases. *Br Heart J*, 1978, 40: 681–689

4 Ghelani S J, Quinonez L G, Rathod R H. Prenatal diagnosis and management of berry syndrome, a rare conotruncal anomaly: figure. *Circulation*, 2015, 132: 1593–1594

5 Wu J, Geng B, Wan X, et al. Prenatal diagnosis of berry syndrome by fetal echocardiography. *J Ultrasound Med*, 2016, 35: 848–849

6 Yang S H, Tian X X, Li Y Y, et al. Prenatal diagnosis of Berry syndrome by fetal echocardiography: a case report. *Echocardiography*, 2016, 33: 1611–1613

7 Remon J I, Briston D A, Stern K W. Berry syndrome: the importance of genetic evaluation before surgical intervention. *Cardiol Young*, 2015, 1: 1–3

8 Senzaki H, Asano H, Masutani S, et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the main pulmonary artery associated with Berry syndrome. *J Thoracic Cardiovasc Surgery*, 2013, 126: 1645–1647

- 9 Jayaram N, Knowlton J, Shah S, et al. Berry syndrome: a possible genetic link. [Pediatr Cardiol](#), 2013, 34: 1511–1513
- 10 Shahdadjuri R, Prendiville T, Nölke L, et al. Berry syndrome in association with familial limb malformation. *Ir Med J*, 2009, 102: 54–56
- 11 Murayama H, Watanabe T, Yasuda K, et al. A Mirror image Berry syndrome: a case report of complex aortopulmonary malformation in viscerotransverse situs inversus. *Minerva Chir*, 2007, 62: 129–132
- 12 Abbruzzese P A, Merlo Md M, Chiappa Md E, et al. Berry syndrome, a complex aortopulmonary malformation: one-stage repair in a neonate. [Ann Thoracic Surgery](#), 1997, 64: 1167–1169
- 13 Fong N C, Kong C T, Mak W Y, et al. Early detection of Berry syndrome in a newborn with differential cyanosis. *Chin Med J*, 2006, 119: 1485–1488
- 14 杨亚利, 王新房, 谢明星, 等. Berry综合征的超声诊断. *中华超声影像学杂志*, 2008, 17: 926–929
- 15 Mannelli L, Mosca R, Henry G, et al. A case of Berry syndrome type 2B. [Congenital Heart Dis](#), 2011, 6: 389–392
- 16 Yoo S J, Choi H Y, Park I S, et al. Distal aortopulmonary window with aortic origin of the right pulmonary artery and interruption of the aortic arch (Berry syndrome): diagnosis by MR imaging. [Am J Roentgenol](#), 1991, 157: 835–836